1933

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Halle-Wittenberg.
Direktor: Prof. Dr. M. Kochmann.

Kombinationen zwischen Chloroform und Aether

(Mischnarkosen)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Vereinigten Friedrichs-Universität
Halle-Wittenberg
vorgelegt von

Hans Schramm
appr. Zahnarzt
aus Halle a. d. Saale

Halle a. d. Saale 1933

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154005_0486

Meiner lieben Schwester gewidmet.

Einleitung.

Schon oft ist die Frage über kombinierte Narkose und deren Ergebnisse Gegenstand mannigfacher sowie langwieriger Erörterungen gewesen. Soweit aus der Literatur zu ersehen ist, haben sich mit den vorliegenden Fragen nur Honigmann[1], Kionka[2] und Madelung[3] beschäftigt, während Führer durch seine Versuche den beobachteten Tatsachen eine Erklärungsmöglichkeit zu schaffen suchte. Die Ergebnisse waren es, die andere Forscher dazu veranlaßten, Nachversuche anzustellen, um die Richtigkeit zu überprüfen. Honigmann und Kionka nehmen auf Grund ihrer Versuche, die am Kaninchen gemacht worden sind, an, daß die beiden Narkotika sich in ihrer Wirkung gegenseitig über das arithmetische Mittel verstärken. Damköhler[4] war es weiter, der diesen Fragenkomplex wiederum aufgriff und seinen Versuchen die Ergebnisse von Ritschel und Stange bei einfacher Chloroform- und Aethernarkose zu Grunde legte. Aus diesen Versuchen ging hervor, daß bei verschiedenen Kombinationen von Chloroform und Aether eine Verstärkung über das arithmetische Mittel vorhanden ist, ein potenzierter Synergismus zu Tage tritt. Im Gegensatz zu den von Damköhler[4] gefundenen Ergebnissen stehen die von Lendle. Lendle[5], der zwar nach einer anderen Methodik und mit anderen Tieren seine Versuche durchführte, lehnt eine jegliche Potenzierung ab. Diese verschiedenartigen Ergebnisse waren für Herrn Prof. Dr. Kochmann die Veranlassung, aufs Neue über diesen Fragenkomplex Versuche anzustellen.

Methodik.

Die Versuche wurden an weißen Mäusen in einer Glasflasche durchgeführt. Mittels einer Spritze spritzten wir die Narkotika durch eine im Stopfen befindliche Kanüle auf Filtrierpapier in das Innere der 10—11 Liter luftfassenden Flasche, wo die Verdampfung sofort vor sich ging. Der Boden der Flasche war mit in Barytlauge getränktem Filtrierpapier belegt, um die in der Atmungs-

luft befindliche Kohlensäure zu resorbieren. Ueber dieses Filtrierpapier war ein Drahtgeflecht gespannt, das eine Berührung der Versuchstiere mit diesem verhinderte. Der Stopfen wurde paraffiniert und mittels einer Klammer fest auf den Flaschenhals gepreßt. Unter Zuhilfenahme von Vaseline wurden vor Beginn des Versuches der eingepreßte Stopfen sowie der Rand zwischen Flasche und Stopfen luftdicht abgeschlossen. Auf eine besondere Methodik zur Verteilung der Dämpfe verzichteten wir bei unseren Versuchen. Bei jeder Prüfung — alle 15 Minuten — wurde die Flasche mehrere Male umgedreht und somit der Gasinhalt reichlich durchgeschüttelt.

Für einen Versuch wurden jeweils zwei Mäuse verwandt. Bei jeder der Mäuse stellten wir vor Beginn des Versuches Gewicht sowie Geschlecht fest. In der Hauptsache verwandten wir männliche Tiere, deren Gewicht zwischen 15—25 g lag (Durchschnittsgewicht 20 g). Die Beobachtungszeit wurde bei den einzelnen Versuchen auf zwei Stunden ausgedehnt. Dabei stellten wir fest, in welchen Konzentrationen und in welcher Zeit für die betreffenden Konzentrationen gerade Seitenlage bzw. der Tod eintraten. Eine Prüfung, ob Reflexlosigkeit erzielt war, konnte erst am Ende der zweiten Stunde beim Herausnehmen der Mäuse geschehen. Diese wurde festgestellt einmal durch Kneifen der Pfoten, des Schwanzes bzw. mittels Berühren der Schnauze mit einem glühenden Draht, wenn keine Reflexe mehr eintraten. Die primärletalen Tiere sezierten wir, um somit jegliche andere Todesursache auszuschalten.

Die einzelnen wirksamen Konzentrationen wurden auf etwa 10% Unterschied geprüft. Als leichtnarkotisch (Seitenlage erreicht), vollnarkotisch (reflexlos) oder letal wurde diejenige Konzentration bezeichnet, bei der zumindesten $^2/_3$ aller Mäuse, die den Einwirkungen dieser Konzentration ausgesetzt waren, die entsprechenden Erscheinungen eingetreten waren.

Der Berechnung wurde das von Kochmann und W. Strecker in der biologischen Zeitschrift über „Gasvolumetrische Bestimmung der Aether- und Chloroformdämpfe in der Luft" angewandte System zu Grunde gelegt. Dabei ist das spezifische Gewicht des Aethers bzw. des Chloroforms unter verschiedenen Temperaturen berücksichtigt worden.

Die Kombinationsversuche wurden mit Hilfe des Löwe'schen Schemas durchgeführt. Durch dieses ist es dem Untersucher verhältnismäßig leicht, eine übersichtliche Darstellung zweier Arzneikombinationen geben zu können.

Auf dem Löwe'schen Schema — ein rechtwinkliges Koordinatensystem — trägt man die Dosen der zu mischenden Arzneimittel in ganz beliebigem Maßstabe ab. Dadurch erhält man ein

Mischfeld, das uns sämtliche Kombinationsmöglichkeiten der betreffenden Paarlinge gestattet. Jeder auf diesem Felde gefundene Punkt entspricht einem Mischverhältnis, das durch seine Koordinaten gegeben ist. Durch entsprechende Versuche der beiden Paarlinge, die eine bestimmte pharmakologische Wirkung erkennen lassen, stößt man auf eine Anzahl von Punkten, die, wenn man sie fortlaufend verbindet, eine Grenzlinie gleicher Wirkung ergeben; nach Loewe: die sogenannten Isobolen.

Zwei Begriffe sind es, die schon auf die verschiedenen Versuchsergebnisse hinweisen können, und zwar spricht Loewe von einem „Synergismus", weiterhin von einem „Antagonismus". Die sogenannte Additionslinie erhält man durch das Abtragen der beiden Grenzdosen auf den Achsen des Koordinatensystems, die man miteinander verbindet. Verläuft die Isobole oberhalb der Additionslinie, so spricht man von einer antagonistischen Variation, wobei Loewe einen relativen bzw. absoluten Antagonismus voneinander trennt. Von einem absoluten Antagonismus spricht man dann, wenn diese Isobole außerhalb des Rechteckes, also über der Additionslinie, vom relativen, wo diese unter der Additionslinie verläuft. Synergismus herrscht dann, wenn die Toxizität des einen Paarlings durch die Kombination mit dem anderen verstärkt wird; Antagonismus bei gegenseitiger Entgiftung der beiden Paarlinge.

Ergebnisse.

Bevor mit der Kombination der beiden Paarlinge Chloroform und Aether begonnen wurde, stellten wir zunächst durch Einzeluntersuchungen die Grundwerte der beiden Narkotika fest; d. h. diejenigen Konzentrationen, in denen gerade Seitenlage oder Reflexlosigkeit oder der Tod eintrat.

Daß die tödlichen Wirkungen des Chloroforms andere als die des Aethers sind, beweisen die von Teschendorf[6]) bereits darüber angestellten Versuche. Bei Teschendorfs Untersuchungen trat nämlich nach einstündiger Narkose weißer Mäuse in einer Konzentration von 0,2 ccm Chloroform ein sogenannter Spättod auf; d. h. die Versuchstiere starben nicht während des Versuches selbst, sondern in einer Zeit von zwei bis fünf Tagen unter Auftreten von Krampfanfällen. Hierbei zeigte die Sektion das Bild einer Leberverfettung. Auch Lendle berichtet bei seinen angestellten Versuchen über das Auftreten derselben Erscheinungen in einer Konzentration von 0,12 ccm Chloroform. Dasselbe konnten wir schon in einer Konzentration von 0,1 ccm Chloroform fest-

stellen, allerdings nach zweistündiger Dauer des Versuches. Im Gegensatz zu dem sogenannten Spättod steht der primäre Tod, der auf anderer Basis beruht, und zwar durch Lähmung des Atemzentrums sowie des Kreislaufes bedingt ist.

Wesentlich anders gestalten sich die Ergebnisse bei den Aetherversuchen. Ein Spättod ist bei sämtlichen Versuchen nicht aufgetreten. Sobald die Versuchstiere aus der Flasche herausgenommen und somit dem Narkosegemisch nicht mehr ausgesetzt waren, zeigten sie eine recht schnelle Erholung, die bei den Chloroformmäusen dagegen nur selten eintrat. Diese zeigten Unbehagen; die Freßlust war stark herabgesetzt, dadurch ein nicht unerheblicher Gewichtsverlust, bis endlich die Tiere unter den oben angeführten Erscheinungen starben.

In Tabelle I und II sind die Ergebnisse der Einzeluntersuchungen zusammengestellt. Darin ist zuerst angegeben die verwendete Konzentration, danach die Anzahl der Fälle, in denen Seitenlage erreicht wurde, zuletzt die Fälle, bei denen volle Reflexlosigkeit oder der Tod eintrat.

Tabelle I (Aethernarkose).

Konzentration in ccm	Konzentration in g	Konzentration in Vol.-%	Wieviel Fälle	Seitenlage	Reflexlos	Primärletal
0,6	0,432	1,21	2	—	—	—
0,7	0,504	1,51	2	—	—	—
0,9	0,648	1,81	2	—	—	—
1,1	0,792	2,10	2	—	—	—
1,3	0,936	2,58	4	1	1	—
1,4	1,008	2,71	2	2	2	—
1,5	1,080	2,97	2	2	2	—
1,7	1,108	3,35	4	4	4	1
1,8	1,296	3,49	2	2	2	1
2	1,44	3,89	2	2	2	1
2,2	1,544	4,53	2	2	2	1
2,4	1,728	4,59	4	4	4	4

Tabelle II (Chloroformnarkose).

Konzentration in ccm	Konzentration in g	Konzentration in Vol.-%	Wieviel Fälle	Seitenlage	Reflexlos	Primärletal
0,1	0,1484	0,26	4	—	?	—
0,11	0,1632	0,28	4	4	?	—
0,12	0,1780	0,33	4	4	4	—
0,29	0,4293	0,75	4	4	4	1
0,3	0,4372	0,78	4	4	4	4

Durch die Vorversuche, die über Aether und Chloroform angestellt worden sind, fanden wir für Aether die letale Dosis von 2,4 ccm; für Chloroform die von 0,3 ccm auf 10 Liter. Auf der rein additiven Linie haben wir in beliebigen Mischverhältnissen die Kombinationswirkung von Aether und Chloroform untersucht. Hierbei ergab sich, daß sich sämtliche möglichen Kombinationen rein additiv verhielten, d. h. sämtliche Tiere starben während des Versuches. Diese Mischverhältnisse wurden den übrigen Versuchen zu Grunde gelegt. In gleichmäßig gewähltem Abstande zogen wir zur letalen Additionslinie drei Parallele. Die Mischverhältnisse, die wir durch den Schnittpunkt der Parallelen mit den Mischstrahlen erhielten, nahmen wir als Grundlage zu weiteren Versuchen. Alle Versuchstiere, die den gegebenen Konzentrationen ausgesetzt waren,

Tabelle III (im Kombinationsfeld).

Konzentration in ccm		Konzentration in g		Konzentration in Vol.-%		Seitenlage in Min.	Tod in Min.	Reflexlos	Schmerzempfindung	Bemerkung
Äther	Chloroform	Äther	Chloroform	Äther	Chloroform					
0,4	0,25	0,285	0,373	0,8	0,65	15'	75'	+	—	
0,8	0,2	0,571	0,298	1,6	0,51	15'	105'	+	—	
0,48	0,24	0,343	0,358	0,95	0,62	15'	60'	+	—	
0,96	0,18	0,685	0,269	1,9	0,47	15'	75'	+	—	
1,44	0,12	1,028	0,179	2,8	0,31	15'	75'	+	—	
1,92	0,06	1,370	0,089	3,8	0,15	15'	75'	+	—	
0,36	0,18	0,257	0,269	0,72	0,47	30'	—	+	—	
0,72	0,135	0,514	0,201	1,4	0,34	15'	—	+	—	
1,08	0,09	0,771	0,128	2,1	0,27	30'	—	+	—	
1,44	0,045	1,028	0,067	2,9	0,13	30'	—	+	—	
0,42	0,21	0,299	0,313	0,85	0,55	30'	—	+	—	
0,84	0,16	0,599	0,238	1,7	0,41	30'	—	+	—	
1,26	0,105	0,899	0,157	2,53	0,3	15'	—	+	—	
1,68	0,053	1,199	0,079	3,3	0,13	15'	—	+	—	
0,3	0,15	0,214	0,224	0,6	0,38	75'	—	+	—	
0,6	0,11	0,428	0,164	1,2	0,3	45'	—	+	—	
0,9	0,075	0,642	0,112	1,8	0,18	60'	—	+	—	
1,2	0,037	0,8568	0,055	2,5	0,14	60'	—	+	—	
0,3	0,08	0,214	0,119	0,6	0,2	—	—	—	+?	
0,06	0,037	0,042	0,055	0,12	0,09	—	—	—	+?	
0,36	0,03	0,257	0,045	0,72	0,07	105'	—	+	—	
0,12	0,12	0,085	0,179	0,25	0,32	—	—	—	—?	
0,18	0,09	0,128	0,128	0,29	0,27	—	—	+	—?	
0,3	0,023	0,214	0,034	0,6	0,06	—	—	+	—?	
0,12	0,15	0,085	0,224	0,25	0,38	45'	—	+	—	
0,24	0,09	0,171	0,128	0,49	0,27	75'	—	+	—	
0,36	0,03	0,257	0,102	0,72	0,15	60'	—	+	—	
2,10	0,037	1,459	0,055	4,1	0,09	15'	75'	+	—	In sämtlichen Versuchen wurden zwei Mäuse verwandt.
0,24	0,27	0,171	0,403	0,49	0,71	15'	60'	+	—	

Tabelle IV (Nachversuche).

Konzentration in ccm		Konzentration in Vol.-%		Wieviel Fälle	Seitenlage	Reflexe	Primärletal
Äther	Chloroform	Äther	Chloroform				
	30		780	2	2	—	2
90		1790,0		2	—	—	—
36	3	720,3	70,0	2	+	+	—
12	13	250,0	340,0	2	—	+	—
12	10	250,0	100,0	2	—	—	—
	12		310,0	2	+	+	—
24	4,5	490,0	120,0	2	—	+	—
6	3	120,0	68,99	2	—	+	—
12	3	249,0	70,1	2	—	+	—
18	1,5	290,0	35,01	2	—	+	—
30	0,8	600,0	11,17	2	—	+	—
36	2	598,0	60,0	2	—	+	—
34	7	722,0	110,2	2	+	—	—
28	11	489,1	300,2	2	+	—	—
48	1,5	900,0	14,01	2	+	—	—
10	16,5	299,1	414,2	2	+	—	—

zeigten insofern ein gleiches Verhalten, das der passiven Seitenlage. Die meisten im Versuche gewesenen Tiere starben innerhalb von zwei bis fünf Tagen. Die Sektion ergab Leberverfettung.

Um die Parallele zur Additionslinie zu finden, auf der keine Seitenlage mehr vorhanden sein würde, wählten wir nunmehr einen größeren Abstand, und zwar zogen wir diese durch einen Punkt, der mit 0,36 ccm auf der Aetherachse angegeben ist. Die Schnittpunkte der Mischstrahlen mit der neuen Parallele bildeten die Grundlage neuer Versuche. Diese Versuchstiere zeigten keine Seitenlage. Weitere Versuchspunkte, die wir auf den Parallelen beliebig annahmen, zeigten nur oberhalb einer Linie, die wir mit 0,18 ccm Chloroform und 0,36 ccm Aether fanden, weiterhin das gleiche Verhalten der passiven Seitenlage; unterhalb dieser Linie war keine pharmakologische Wirkung feststellbar.

Kochmann[7]) und seine Mitarbeiter waren es, die schon einmal — im Gegensatz zu Lendle — den Beweis geführt hatten, daß bei kombinierter Narkose zwischen Chloroform und Aether von einem rein additiven Verhalten der beiden Paarlinge nicht immer die Rede sein könne, sondern bei bestimmten Dosierungen eine Potenzierung eintrete. Seine Ansicht wurde durch unsere neu angestellten Flaschenversuche bestätigt. Dabei galt es jedoch Schwierigkeiten zu überwinden, die eine etwaige Fehlerquelle nicht ausschließen lassen, und zwar die Frage der Dosierung. Bei den angestellten Flaschenversuchen waren z. B. die notwendigen Chloro-

formmengen derartig gering, daß eine genaue Abmessung sich schwer durchführen ließ. Dieß war für uns der Anlaß, nochmals Versuche anzustellen, die hinsichtlich dieser Frage eine endgültige Klärung schaffen sollten.

Diese wurden in einem Blechkasten von 1 ccm Inhalt durchgeführt. Um Luftdichtigkeit zu erzielen, wurden sämtliche aneinanderstoßenden Wände verlötet. Auf dem Kasten befinden sich zwei kleine Oeffnungen, die mit Hilfe zweier Korken abgeschlossen sind. Durch diese führen die Kanülen. Um einer gleichmäßigen Ausbreitung der Dämpfe Gewähr zu leisten, ist im Kasten ein Wedel angebracht. Der Kasten selbst steht auf einem Holzbrett, wodurch beim Anheben und Niedersetzen der Wedel gleichmäßige Schwingungen ausführt. Dies geschah in Abständen von 5 Minuten. Die Oeffnung — zum Hineinsetzen der Versuchstiere — wurde mit einem Glasdeckel, der an den Rändern mit Asbest abgedichtet war, fest verschlossen.

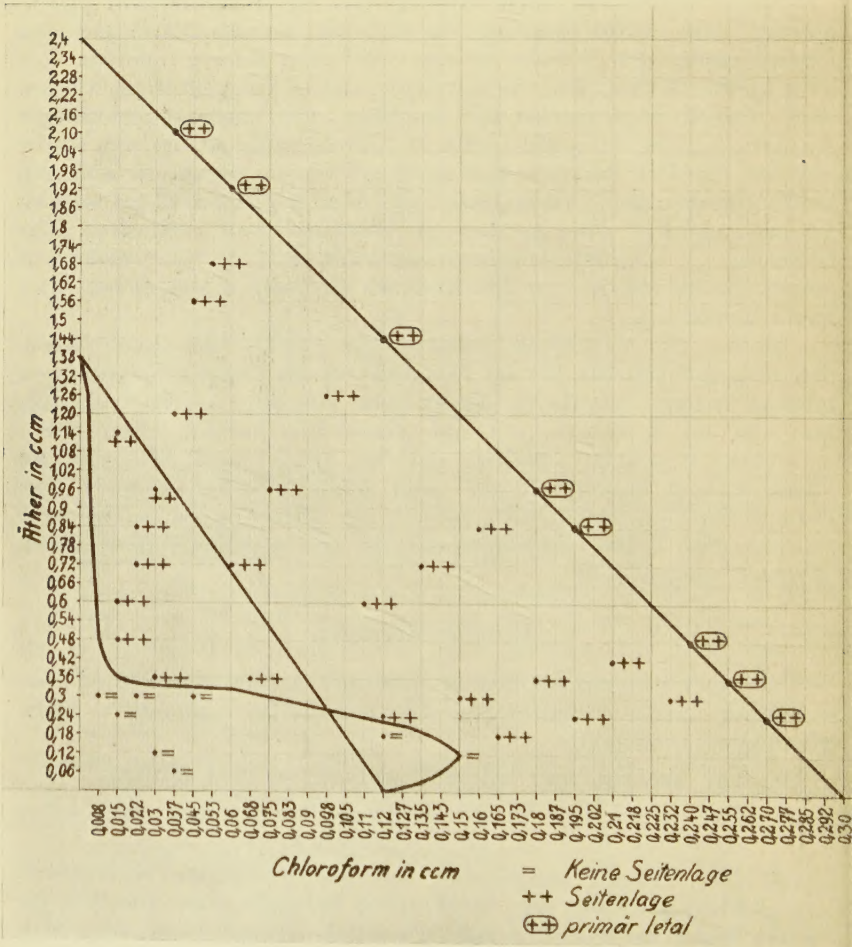
In ca. 25 Versuchen wurden die Punkte des Loewe'schen Schemas nachgeprüft, die im Flaschenversuch Ungenauigkeiten vermerken ließen. Sämtliche angestellten Versuche bestätigten nochmals das von K o c h m a n n und seinen Mitarbeitern schon früher gefundene Ergebnis: nämlich, daß bei Dosierungen, die von der hinzugefügten Tabelle ablesbar sind, keine Addition, sondern eine Potenzierung eintritt. Dies geschieht vor allen Dingen bei Konzentrationen, wo große Chloroformmengen und geringe Aethermengen gegeben worden sind.

Zusammenfassung.

Aus den Untersuchungen vorliegender Arbeit zwischen Chloroform und Aether — mit Hilfe des Loewe'schen Schemas — sehen wir folgendes Ergebnis:

1. Die Toxizität der beiden Paarlinge ist rein additiv.
2. Bei in der Tabelle ablesbaren Konzentrationen tritt keine Addition, sondern eine Potenzierung ein.
3. Die Tabelle zeigt eine zur Additionslinie verlaufende Parallele, die die Aetherachse bei 1,36 ccm, die Chloroformachse bei 0,12 ccm schneidet. Ueber dieser zeigt sich ein Antagonismus.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. K o c h m a n n an dieser Stelle für die Anregung zu vorliegender Arbeit und seine dauernde Unterstützung bei ihrer Ausführung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.


Äther in ccm
Chloroform in ccm
= Keine Seitenlage
++ Seitenlage
⊕⊕ primär letal

Literatur.

1. Honigmann: Arch. f. klin. Chir. Bd. 58, S. 730, 1899.
2. Madelung: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 62, S. 409, 1910.
3. Kionka: Arch. f. klin. Chir. Bd. 58, S. 717, 1899.
4. Damköhler: Arch. internat. Pharm. et de Therapie Bd. 23, S. 229, 1913.
5. Lendle: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 139, S. 264, 1929, und Dtsch. Med. Wochenschr. Jg. 1913, S. 1934.
6. Teschendorf: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 90, S. 288, 1929.
7. Kochmann: Arch. internat. Pharm. et de Therapie Bd. 23, S. 215, 1913.

Lebenslauf.

Ich, Hans Schramm, wurde als Sohn des Rittergutsbesitzers Armin Schramm und seiner Ehefrau Helene geb. Goe am 26. 8. 1905 zu Halle a. d. Saale geboren. Nach Wegzug meiner Eltern nach Steinthaleben am Kyffhäuser besuchte ich in Bad Frankenhausen 3 Jahre die Vorschule. Von 1915 ab besuchte ich das Real-Reformgymnasium. 1925 bestand ich das Abitur und war zunächst ein Jahr im Bankfach tätig. Auf Wunsch meiner Verwandten begann ich Ostern 1926 mit dem Studium. Ich studierte ausschließlich in Halle a. d. Saale und approbierte im Mai 1932 zum Zahnarzt. Seit dieser Zeit bin ich am Zahnärztlichen Institut zu Halle a. d. Saale als Assistent beschäftigt.

Druck von August Oberreuter, Zeulenroda i. Thür.
Spezialdruckerei für Dissertationen.